Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Original paper Open Access

Opțiuni actuale de tratament multidisciplinar în cancerul pulmonar avansat

Maxim Igor[1,2], Belîi Adrian[3], Rojnoveanu Gheorghe[1]
[1]Catedra de Chirurgie nr.1 ,,Nicolae Anestiadi", [3]Catedra de Anesteziologie și reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg", USMF ,,Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, [2]IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Abstract. Current multidisciplinary treatment options in advanced lung cancer. Introduction. Lung cancer is the main form of oncological pathology that causes death worldwide. Only a small number of patients have localized disease in the early stage, curable with a single therapeutic modality; and most patients are investigated in the more advanced stages, requiring a multidisciplinary therapeutic approach. **Materials and methods**. A descriptive study was carried out on 95 patients considered eligible for tertiary prevention through surgical treatment at IMSP IMU (Chisinau, Republic of Moldova) between July 2016 and April 2019.**Results**. Male:female ratio – 3:1, average age – 59±11.5 years. Preoperative weight loss was recorded in 64 (67.37%) patients, 50 (52.63%) had dyspnea at rest or with little effort, cough – 48 (50.53%), hemoptysis – 30 (31.58%). Out of the total number, 67 (70.53%) patients were previously smokers. The extent of the surgical intervention applied was pneumonectomy – 23 cases, transpericardial approach – 18, lobectomy – 45, bilobectomy – 9. According to the Clavien-Dindo (2010) classification, the following results were recorded: Clavien 0 – 42(44.2%), Clavien I – 7(7.37%), Clavien II – 13(13.7%), Clavien IIIa – 2(2.1%), Clavien IIIb – 8(8.42%), Clavien IV – 10(10.5%), Clavien V – 13(13.7%). Mortality – 14.71%. **Conclusions**. The application of prehabilitation programs decreased the number of complications and the mortality rate. The patient diagnosed with lung cancer in advanced stages deserves to be evaluated for surgical treatment with the conscious acceptance of the risks and benefits of the surgical intervention. Postoperative summary mortality decreased in patients operated on for stage III.

Cuvinte cheie. Cancer bronhopulmonar, stadiul III, program de preabilitare, tratament chirurgical.

Introducere

Cancerul pulmonar, atât pentru bărbați, cât și pentru femei, reprezintă forma principală de patologie oncologică care cauzează decesul la nivel mondial [1]. Doar un număr mic de pacienți prezintă boală localizată, în stadiul incipient, vindecabilă cu o singură modalitate terapeutică, iar majoritatea pacienților sunt investigați în stadiile mai avansate, cu vindecare care necesită implicarea unui abord multidisciplinar. Pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, metastatic, sunt supuși rareori rezecției cu intenție curativă. Cu toate acestea, pentru cei cu tumori avansate local, principiile de tratament sunt individualizate și se folosesc diferite combinații de terapie sistemică, radiații și intervenții chirurgicale. Pacienții cu tumori în stadiul III pot obține vindecare în 10-30% din cazuri [2, 3]. În timp ce radioterapia sau rezecția chirurgicală pot duce la control local, terapia sistemică este considerată necesară pentru obținerea

Corresponding author: Maxim Igor. e-mail: igor.maxim@inbox.ru
Received: March 20, 2023; **Accepted:** May 28, 2023; **Published** June 30,2023
Citation: Maxim Igor, Belîi Adrian, Rojnoveanu Gheorghe. Current multidisciplinary treatment options in advanced lung cancer Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19 (2): 136 -142 . [Article in Romanian]. DOI: 10.7438/JSURG.2023.02.05
Copyright: 2023© Maxim Igor et al.. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

supraviețuirii pe termen lung. Combinarea eficientă a acestor modalități de tratament a fost subiectul dezbătut de zeci de ani. Imunoterapiile au revoluționat tratamentul CPNMC avansat cu dovezi emergente pentru utilizarea acestora în stadiul III a bolii și au potențialul de a influența în continuare deciziile de tratament și a nuanța rolul intervenției chirurgicale.

Ceea ce ține de chirurgia toracoscopică, aceasta pare să extindă progresiv indicațiile la rezecții pulmonare. Însă, în ciuda unei largi acceptări a lobectomiilor toracoscopice video-asistate (VATS) ca tratament standard pentru stadiul incipient al cancerului pulmonar [4, 5], există încă destul de multă incertitudine în legătură cu potențialele dificultăți și contraindicații pentru toracoscopie în rezecțiile pulmonare majore. Datele privind avantajele lobectomiilor video-asistate toracoscopice au fost acumulate în ultimii 10 ani, în urma acestui fapt numărul de rezecții pulmonare anatomice toracoscopice a crescut rapid. Dar încă nu există un acord cu privire la limitările acestei metode. De obicei, contraindicații generale pentru rezecțiile anatomice pulmonare VATS sunt: aderențe pleurale dense, fisură interlobară incompletă, chimio- și/sau radioterapie anterioară, fibroză perivasculară și/și peribronșică, tumoare mai mare de 5 cm, afectarea peretelui toracic, localizarea centrală a tumorii, comorbidități severe, vârstă înaintată, BPOC sever și emfizem.

Pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular avansat local pot beneficia de tratament combinat cu rezultate finale bune, însă deciziile cu privire la tratament chirurgical nu sunt simple. Chimioterapia este esențială datorită riscului ridicat de recidivă sistemică, dar este necesară și terapia locală pentru vindecare. La subgrupuri mici de pacienți în stadiul III cu boală N0 sau N1, intervenția chirurgicală este, de obicei, terapia inițială iar rezecțiile extinse sunt frecvente. Majoritatea pacienților IIIA prezintă boala N2 și paradigmele de tratament pentru acești pacienți sunt controversate, în special în ceea ce privește rolul rezecției. Chirurgia are un rol limitat în cancerul major IIIA, IIIB și IIIC, care este de obicei tratat cu terapie sistemică combinată și radiație. Autorii studiului bazat pe operabilitatea cancerului pulmonar avansat [6] consideră că în boala IIIA rezecabilă, suplinirea tratamentului multimodal cu intervenția chirurgicală pare să îmbunătățească controlul local al bolii și supraviețuirea globală. Terapia de inducție este esențială, iar utilizarea chimioterapiei în monoterapie sau a chimio/radioterapiei rămâne un subiect de dezbatere. Pneumonectomia trebuie utilizată cu prudență în boala IIIA, deoarece numeroase studii prospective au observat o mortalitate perioperatorie excesivă. Introducerea imunoterapiilor în această etapă poate transforma rapid deciziile de tratament [3].

Deși progresele tehnice au făcut posibile rezecțiile complexe ale tumorilor mari, invazive local, există dovezi limitate care susțin rezecțiile extinse pentru intenție curativă la pacienții cu tumori mari și infiltrative în cadrul bolii ganglionare mediastinale sau la pacienții cu implicare ganglionară N3. Cu alte cuvinte, intervenția chirurgicală nu este recomandată în mod obișnuit pentru boala în stadiul IIIB (ganglionii mediastinali N2 și tumori ≥ implicare ganglionară T3) sau pentru pacienții cu boală în stadiul IIIC (≥ T3 în prezența implicării ganglionare N3). Cancerul în stadiul IIIA cuprinde un lot selectat de pacienți cu tumori mari și fără afectare ganglionară mediastinală (T3N1, T4N0 sau T4N1), precum și cei cu tumori mai mici (T1 sau T2) și boala mediastinală N2. Deși toate se încadrează sub umbrela bolii canceroase în stadiul IIIA, acest

contingent de bolnavi este eterogen și ar trebui abordat cu tactici de tratament variabile [6].

Studiul dat are drept scop să investigheze modul în care extinderea indicațiilor pentru rezecția pulmonară anatomică poate afecta rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu descriptiv al pacienților diagnosticați si considerați eligibili pentru prevenția terțiară prin tratament chirurgical în cadrul IMSP IMU (Chișinău, Republica Moldova) în perioada iulie 2016-aprilie 2019. Total în studiu au fost incluși 95 pacienți.

Criterii de includere:

1. cancer bronhopulmonar confirmat morfologic, stadiul III
2. pacienți cu risc anestezic preoperator I-III, evaluat conform clasificării Societății americane de Anestezie (ASA).

Criterii de excludere:

1. pacienți cu cancer bronhopulmonar stadiul I-II fără comorbidități
2. pacienți cu risc anestezic preoperator IV-V conform ASA.
3. lipsa examenului anatomo-patologic preoperator
4. pacienți cu tulburări cognitive
5. pacienți care fac abuz de alcool sau consumatori de droguri.

Studiul a fost apropat in Cadrul Comitetului de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu".

Operabilitatea a fost stabilită în baza următoarelor criterii: invazia locală, stadiul tumorii, gradul de severitate a comorbidităților, modificările cardiace înregistrate la ecocardiografia transtoracică a cordului, analiza rezultatelor spirometriei (Bodypletismografie), tomografiei computerizate (cu/fără contrast), fibrobronhoscopiei, examenului morfologic.

Pacientii înrolați în studiu a fost gestionați perioperator prin aplicarea Protocolului ERAS în Chirurgia Toracică.

Managementul preoperator a inclus educarea pacientului, sistarea fumatului și alcoolului, corijarea patologiilor concomitente (HTA, angor pectoral de efort, DZ, BPCO), micșorarea duratei de post alimentar preoperator până la 8 ore pentru alimente solide și 4-6 ore pentru apă, evitarea preparării intestinale, administrarea tratamentului anxiolitic și analgezic în perioada preoperatorie, tromboprofilaxia preoperatorie cu HMMM.

Managementul anestezic intraoperator a prevăzut abordul analgezic multimodal, managementul ventilator, evitarea excesului de fluide intravenoase, utilizarea anestezicelor cu durată scurtă de acțiune, menținerea normotermiei, profilaxia complicațiilor dispeptice, antibioticoprofilaxia înaintea inciziei chirurgicale.

Managementul postoperator a vizat analgezie multimodală cu utilizarea adjuvanților analgezici (ketamină, lidocaină, dexametazon) cu restricție de opioizi, terapie perfuzională adecvată (bilanțul hidric pozitiv pe 24h nu trebuie să depășească 20ml/kg (<1500ml), alimentare enterală prococe (lichide 4-6 ore postoperator, alimente solide 8-10 ore postoperator), înlăturarea cât mai timpurie a sondelor (nasogastrică, urinară) și a drenurilor, activarea fizică precoce.

Au fost analizați următorii parametri: demografici (sex, vârstă), statutul clinic asociat cancerului pulmonar (scădere ponderală, hemoptizie, tusea, dispnee în repaos sau la efort fizic), durata de aflare în terapia intensivă, durata spitalizării, complicații peri-/intra-/postoperatorii, mortalitate și supraviețuire.

Rezultate

Date demografice. Raportul bărbați:femei – 3:1, vârsta medie – 59±11.5

ani. Pierdere ponderală preoperatorie a fost înregistrată la 64 (67.37%) pacienți, 50 (52.63%) pacienți au prezentat dispnee în repaus sau la efort mic, tuse – la 48(50.53%), hemoptizie – 30(31.58%). Din numărul total de pacienți 67 (70.53%) au fost anterior fumători. Comorbiditățile înregistrate în perioada preoperatorie au fost: patologii cardiace (HTA, boala coronariană cronică, dereglări cronice de ritm) – 73 (76.8%), BPOC – 57 (60%), Diabet zaharat – 35 (36.8%), patologii renale – 17 (17.89%), patologii ale sistemului venos periferic – 14(14.7%), patologii hepatice – 14 (14.7%), obezitate – 8 (8.42%), infarct miocardic (cu mai mult de 3 luni în urmă) – 14 (14.7%), boala cerebrovasculară cronică sau ACV ischemic anterior – 7 (7.3%).

Amploarea intervenției chirurgicale aplicate a fost: pneumonectomia – 23 pacienți, abordul transpericardiac – 18, lobectomie – 45, bilobectomie – 9. Pierderea sangvină intraoperatorie a fost de 628 ml (100-4000ml). Necesitatea intraoperatorie în vasopresori pentru menținerea valorilor TAM mai mult de 65 mmHg a fost înregistrată la 15 (15.79%) pacienți. Durata de aflare în Unitatea de Terapie Intensivă a constituit: <24 ore – 62 (65.26%), 24-48 ore – 8 (8.42%), 48> ore – 25 (26.32%), iar durata spitalizării – 12.4±0.9 zile.

Evoluția postoperatorie necomplicată a fost înregistrată la 30(44.1%) pacienți. Perioada postoperatorie precoce și tardivă a evoluat cu următoarele complicații: hemoragie postoperatorie – 4 (4.21%), scurgeri de aer – 16 (16.8%), empiem pleural – 13 (13.7%), emfizem subcutan – 17(17.9%), fibrilație atrială – 4 (4.2%), tromboză venoasă – 3 (3.16%), delirium – 4 (4.2%), complicații sistemice – 21 (22.1%). Conform clasificării complicațiilor postoperatorii Clavien-Dindo (2010) au fost obținute următoarele rezultate: Clavien 0 – 42(44.2%), Clavien I – 7 (7.37%), Clavien II – 13 (13.7%), Clavien IIIa – 2 (2.1%), Clavien IIIb – 8 (8.42%), Clavien IV – 10 (10.5%), Clavien V – 13 (13.7%). Mortalitatea perioperatorie a constituit 14,72% (n=14).

Discuții

Supraviețuirea. Actualmente, se consideră operabili pacienții în stadiul T1-3 N0-1 M0 de cancer pulmonar, iar non-operabili cei în stadiul T1-4 N1-3 M1a-1b. Dacă încercăm să privim situația clinică dintr-o perspectivă mai largă, trebuie să menționăm faptul că diferite centre din întreaga lume au analizat rezultatele tratamentului chirurgical în stadii avansate ale cancerului pulmonar, mai ales prin aplicarea abordării multidisciplinare. Pentru o înțelegere mai clară a problemei operabilității cancerului avansat (stadiul III) operabilitatea acestuia trebuie analizată separat: stadiul IIIA și stadiul IIIB.

Stadiul IIIA. Grupul de cercetare de la Clinica Mayo a prezentat un număr de 95 de pacienți cu rezecții pulmonare *în bloc* și a peretelui toracic în tumori local avansate a CPNMC stadiul IIIA și a raportat o mortalitate operatorie de 6,3% [7]. Supraviețuirea globală la 5 ani a fost de 38,7%. Supraviețuirea pe termen lung a fost puternic dependentă de implicarea ganglionilor și de rezecția completă. Chimioterapia adjuvantă la pacienții cu modificări în ganglioni limfatici lobari nu a fost utilizată la acel moment când a fost efectuat studiul. O entitate specială a tumorilor de stadiul IIIA sunt tumorile de șanț superior sau Pancoast din cauza limitărilor la rezecție în virtutea localizării anatomice a acestora. S-a demonstrat că radioterapia preoperatorie crește rata de supraviețuire la 5 ani. Rezecția completă și implicarea ganglionilor sunt din nou factori majori de prognostic. Cu chimioterapie

suplimentară (chimio/radioterapie de inducție) se poate obține o rată de rezecție completă în 76% și o rată de supraviețuire la 5 ani de 54% cu rezecție completă [8]. Rezultate similare au fost obținute de grupul Stamatis cu o rată de rezecție completă de chiar 94% și o supraviețuire de până la 5 ani de 46% [9].

Importanță substanțială se atribuie și subclasificării bolii N2. Andre și colab. (2000) au definit subgrupuri de boală N2 cu un nivel și mai multe niveluri minime (detectate în momentul intervenției chirurgicale) și cele cu boală clinică N2 cu un singur și mai multe niveluri [10]. Ratele de supraviețuire la 5 ani a acestora au fost de 34, 11, 8 și, respectiv, 3%. Prin urmare, în boala N2 ocultă, se recomandă rezecția completă a tumorii primare, precum și a ganglionilor limfatici, urmată de o chimioterapie adjuvantă pe bază de platină. Ar trebui luată în considerare radioterapia adjuvantă după chimioterapie pentru controlul recidivelor locale [11]. Pentru cancerul N2 diagnosticat clinic preoperator, rezecția chirurgicală nu este recomandată ca tratament unic. Acești pacienți ar trebui îndrumați pentru o evaluare multidisciplinară (inclusiv un chirurg toracic) înainte de a începe tratamentul definitiv. În majoritatea cazurilor cu o stare bună de performanță, rezecția chirurgicală poate fi o opțiune valoroasă după chimio- sau chimio/radioterapie de inducție [11].

Stadiul IIIB. În ultimele decenii au fost înregistrate progrese, de asemenea, pentru pacienții în stadiul IIIB, inclusiv în terapia chirurgicală la pacienți selectați. Grunenwald (2008) a propus ca pacienții selectați din subgrupele IIIB, dintre care grupurile A (stadiul „nodal” IIIB) și B („mediastinal” T4) ar trebui analizațe separat, să poată beneficia de intervenția chirurgicală radicală, în ciuda faptului că tumora T4/N3 și revărsatul pleural oferă indicații rare pentru intervenții chirurgicale curative [12]. Farjah și colab. (2002) au analizat 13.077 de tumori T4 într-un studiu de cohortă între 1992 și 2002, dintre care (9%)1.177 au suferit rezecție chirurgicală [13]. Rata de supraviețuire la 5 ani a crescut de la 15% în 1992 la 35% în 2002. De-a lungul timpului a crescut frecvența intervențiilor de limfadenectomie mediastinală (de la 10 la 29%), precum și utilizarea terapiei neoadjuvante (de la 4 la 8%). Radioterapia adjuvantă este utilizată pentru controlul local al tumorilor incomplet rezecate și al ganglionilor limfatici adiacenți, în timp ce chimioterapia adjuvantă este utilizată pentru a trata boala sistemică ocultă suspectată. O meta-analiză a 26 de serii, incluzând 675 de pacienți cu afectare T4 a traheei, carinei, inimii, vaselor mari și corpilor vertebrali arată o supraviețuire medie de 19 luni și o supraviețuire de 5 ani de până la 31% [14]. După rezecția radicală a traheei distale sau a carinei, 312 pacienți din această serie au prezentat o supraviețuire mediană de 23 de luni [14].

În prezentul studiu au fost obținute rezultate promițătoare în favoarea extinderii indicațiilor pentru rezecții pulmonare în CPNMC avansat. Datele din literatură, raportate la datele obținute în cercetarea de față, ne sugerează faptul că există elemente ce ar predispune la creșterea cazurilor operabile de cancer. Însă este nevoie de un lot mai mare de pacienți pentru a calibra raportul risc-beneficiu și dovezi mai consistente pentru a argumenta ipoteza extinderii indicațiilor pentru rezecții pulmonare în cancerul avansat. În acest aspect, un rol substanțial joacă abordarea multidisciplinară a pacientului și suportul unității de Anestezie și Terapie Intensivă.

Rezecția chirurgicală rămâne cea mai consistentă și de succes opțiune de vindecare pentru pacienții diagnosticați cu CPNMC. Pentru ca această opțiune să aibă succes, cancerul trebuie să fie complet rezecabil, iar

pacientul trebuie să poată tolera bine intervenția chirurgicală propusă. Cu toate acestea, obiectivele pot fi atinse doar în stadii incipiente, iar în stadiul III mai avansat, este necesară o abordare multidisciplinară în majoritatea cazurilor pentru a obține o terapie radicală de succes. Deoarece boala în stadiul III include o mare varietate de stadii distincte, care trebuie abordate în mod diferit, acești pacienți ar trebui evaluați pentru cel mai bun tratament de către un consiliu interdisciplinar, după examenul clinic.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii declară că nu sunt conflicte de interese. Au fost respectate condițiile etice ale cercetării științifice.

Concluzii

Aplicarea programelor de preabilitare a scăzut numărul complicațiilor și rata mortalității. Pacientul diagnosticat cu cancer pulmonar în stadii avansate merită sa fie evaluat pentru tratament chirurgical cu asumarea conștientă a riscurilor și beneficiilor intervenției chirurgicale. Mortalitatea sumară postoperatorie a scăzut la pacienții operați pentru cancer bronhopulmonar în stadiul III, ce ne sugerează reevaluarea criteriilor operabilității acestora cu condiția aplicării unui abord și a unei tactici perioperatorii algoritmate și ghidate de protocoale de specialitate.

Bibliografie selectivă

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. SEER Cancer statistics review, 1975– 2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016.
2. Detterbeck F. What to do with "surprise" N2?: intraoperative Management of Patients with non-small cell lung Cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(3):289–302.
3. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest.
4. Hartwig MG, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy: the gold standard for early-stage lung cancer? Ann Thorac Surg 2010;89:S2098-101.
5. Weber A, Stammberger U, Inci I, et al. Thoracoscopic lobectomy for benign disease--a single centre study on 64 cases. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:443-8.
6. Bryan, D.S., Donington, J.S. The Role of Surgery in Management of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol.* **20**, 27 (2019). https://doi.org/10.1007/s11864-019-0624-7
7. Burkhart HM, Allen MS, Nichols FC 3rd, Deschamps C, Miller DL, Trastek VF, Pairolero PC: Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:670–675.
8. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C, Livingston RB, Gandara D: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol 2007;25:313–318.
9. Marra A, Eberhardt W, Pöttgen C, Theegarten D, Korfee S, Gauler T, Stuschke M, Stamatis G: Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for Pancoast tumour. Eur Respir J 2007;29:117–126.
10. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Brouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T: Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000;18:2981–2989.

11. Robinsonj LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW, American College of Chest Physicians: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guide lines, ed 2. Chest 2007;132(3 suppl):243S–265S
12. Grunenwald DH: Surgery for advanced stage lung cancer. Semin Surg Oncol 2000;18:137–142.
13. Farjah F, Wood DE, Varghese TK Jr, Symons RG, Flum DR: Trends in the operative management and outcomes of T4 lung cancer. Ann Thorac Surg 2008;86:368–374.
14. Rice TW, Blackstone EH: Radical resections for T4 lung cancer. Surg Clin North Am 2002;82:573– 587.